FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 197

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par :

VALLA André, Pierre, Victor

Né le 3-10-34 à Fontainebleau (S. et M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

INTOXICATIONS AIGUËS PAR LE 1-2-4 DINITROPHENOL ET LE 3-5 DINITRO-ORTHO-CRESOL

Président : Monsieur René PIEDELIEVRE - Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par :

VALLA André, Pierre, Victor

Né le 3-10-34 à Fontainebleau (S. et M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

INTOXICATIONS AIGUES PAR LE 1-2-4 DINITROPHENOL ET LE 3-5 DINITRO-ORTHO-CRESOL

Président : Monsieur René PIEDELIEVRE - Professeur.

Dactylographie Médicale - Madame DIONNET - 14 rue de Lille 7ème - LIT.18-46

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I. PROFESSEURS

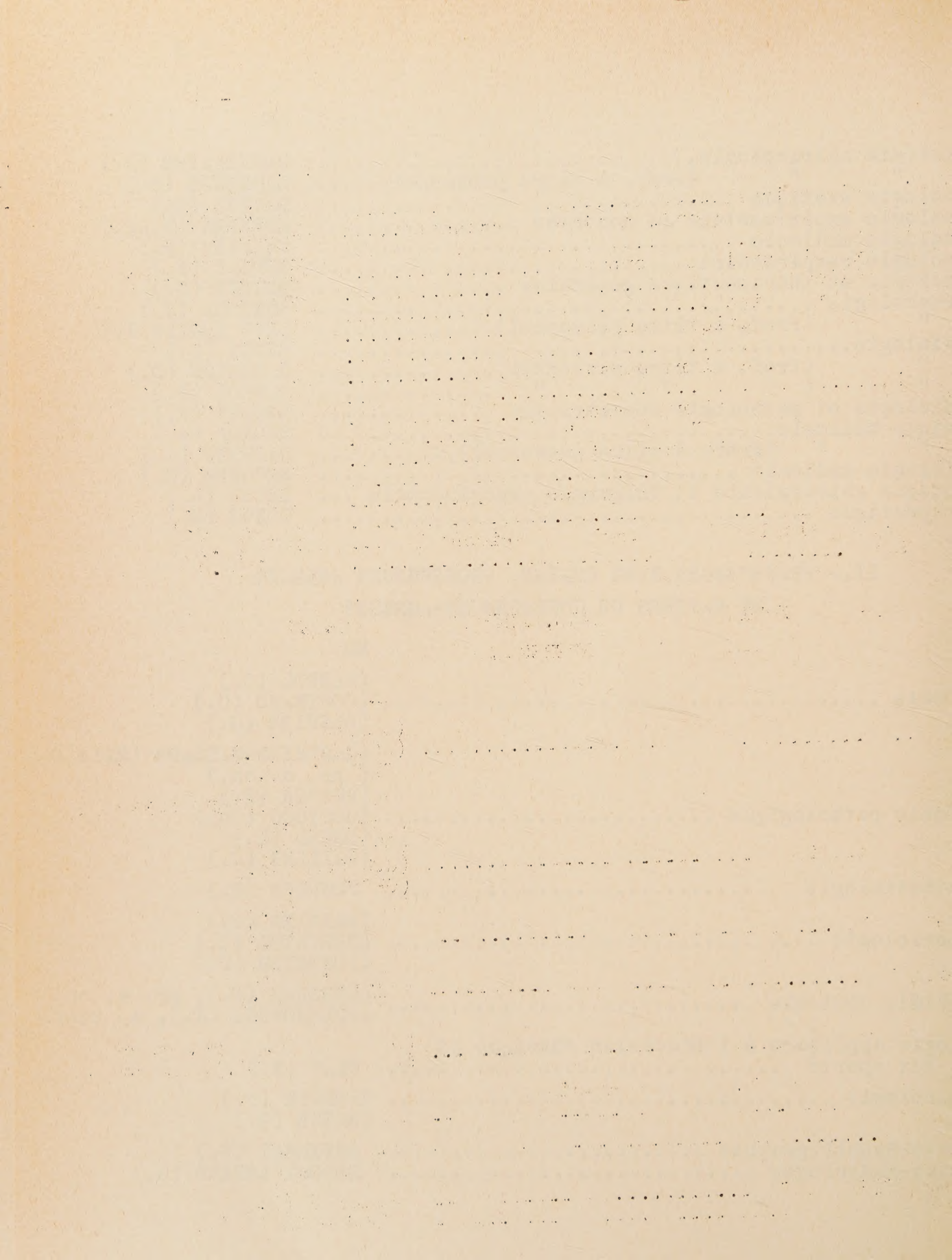
	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof.à titre personnel)	ETTORI (J.)
(Prof.à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	SICARD (A.)
(Cochin)	N.
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Pitié)	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
(Tenon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)

	MM.
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Beaudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
" (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
" " (Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
" " " "	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)



MM.

Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)

MM.

Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), M. conf., pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie ;.....	QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.-CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.) Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), (Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

∴

A MES CHERS PARENTS

A Monsieur le Professeur René PIEDELIEVRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé GAULTIER

A Monsieur le Professeur agrégé FOURNIER

A Monsieur le Docteur GERVAIS, Assistant

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé VERNE

Monsieur le Professeur agrégé MAHOUDEAU

Monsieur le Professeur agrégé GAULTIER

Monsieur le Docteur de GRACIANSKY

Monsieur le Docteur KAPLAN

S O M M A I R E

I- INTRODUCTION.

II- EFFETS TOXIQUES DU DNP ET DU DNOC. TOLERANCE EXPERIMENTALE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

III- OBSERVATION DE CAS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC.

IV- LES PRINCIPAUX SIGNES DU SYNDROME D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC.

V- PATHOGENIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC.

VI- TRAITEMENT.

VII- PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC.

VIII- CONCLUSIONS.

IX- BIBLIOGRAPHIE.

I- I N T R O D U C T I O N

Le Dinitrophénol (DNP) et le Dinitro-ortho-crésol (DNOC) sont des corps homologues.

Ils ont en commun :

- 2 radicaux nitrés en position méta dans leur formule chimique ;
- des propriétés stimulantes sur le métabolisme car ils augmentent les combustions cellulaires et la consommation d'oxygène des tissus ;
- et surtout une grande toxicité, ce qui domine leur étude.

Les 2 corps ont attiré l'attention à des époques différentes.

- C'est d'abord le DNP qui fut étudié, lors de la première guerre mondiale, pour ses effets toxiques sur les ouvriers travaillant dans les poudreries (PERKINS en 1919); mais ce n'est que plus tard que des études plus poussées furent faites par GENSOLLEN et par GUERBET en France en 1931-32, ainsi que par MAYER.

- A cette période il fut réétudié indépendamment en France par MAGNE, MAYER et PLANTEFOL en 1932, aux Etats-Unis par CUTTING, MEHRTENS et TAINTER au point de vue clinique et par ANDERSSON, REED et EMERSON au point de vue expérimental en 1933.

Ces auteurs étudiant ses effets métaboliques qui augmentent la combustion des graisses et des hydrates de carbone et entraînent un amaigrissement, l'utilisèrent dans le traitement de l'obésité.

Malheureusement la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible, et rapidement on signala des accidents

dont certains mortels, d'autant que le patient a souvent tendance à augmenter la dose de son propre chef et la toxicité aiguë apparait rapidement.

- Enfin après la 2ème guerre mondiale ce fut le DNOC qui attira l'attention car on se mit à l'utiliser comme insecticide et comme herbicide. Il ne tarda pas alors à provoquer des intoxications graves chez les horticulteurs et les arboriculteurs, étudiées par VAN LUIJT (I947) en France et par BIDSTRUP et PAYNE (I952) en Grande Bretagne.

Au terme de ce bref rappel historique, on peut immédiatement noter que quelque soit le mode d'utilisation de ces 2 corps, rapidement l'accent est mis sur leur grande toxicité.

C'est elle qui fera l'objet de notre étude, non pas la toxicité chronique, qu'elle soit thérapeutique ou professionnelle avec ses accidents : cutanés (dermites), oculaires (cataractes), nerveux (polynévrites), hépatiques (troubles digestifs), hématopoiétiques (agranulocytoses), mais la toxicité aiguë, c'est à dire la réponse de l'organisme à une absorption massive et brève du toxique d'origine professionnelle, thérapeutique ou dans un but de suicide et qu'il s'agisse de DNP ou de DNOC.

De toute façon cette toxicité aiguë est toujours très intense et met constamment en jeu le pronostic vital.

Ce qui fait évoquer avec acuité le problème de sa pathogénie pour tenter d'améliorer son traitement très décevant.

Mais si ces corps ont une action toxique similaire, nous verrons que les tableaux cliniques réalisés présentent des variantes, dues semble-t-il, surtout au mode d'ingestion du toxique. Ceci nous permettra d'individualiser 2 modes d'intoxication:

- l'intoxication non professionnelle ;
- et l'intoxication professionnelle.

- Dans l'intoxication non professionnelle, l'ingestion est surtout orale.

Elle peut être le fait d'une erreur thérapeutique volontaire ou involontaire, ou bien d'une absorption massive dans un but de suicide. Le corps surtout utilisé est alors le DNP connu depuis 1932 comme thérapeutique amaigrissante et très commercialisé, tandis que le DNOC d'action identique n'a pas connu la même vogue commerciale et l'intoxication ne peut être que le fait de l'absorption d'une poudre insecticide.

Nous étudierons donc ici l'effet du DNP :

. dans une observation récente lors d'une tentative de suicide par une forme commercialisée du produit ;

. et dans la littérature par des observations d'erreurs thérapeutiques.

- Dans l'intoxication professionnelle, l'absorption se fait surtout par voie cutanée et aussi par inhalation.

Les accidents de toxicité aiguë apparaissent lors de leur fabrication ou lors de la manipulation dans un but professionnel de ces produits.

. Le DNP est utilisé comme colorant (noir sulfureux) et surtout dans la fabrication des poudres et explosifs.
Il agit plus lors de la fabrication que lors des manipulations professionnelles.

. Le DNOC est utilisé également comme colorant (jaune victoria) et surtout comme insecticide, herbicide, ovicide et fungicide dans l'agriculture, l'horticulture et l'arboriculture.
Il est préparé en pâte, en tablettes et en poudre et cette présentation favorise évidemment la diffusion de poussières toxiques.
Mais sa grande source de toxicité aiguë chez l'homme est son emploi pour détruire les mauvaises herbes dans les champs de céréales où il est pulvérisé sous forme d'une solution aqueuse et

lors de sa pulvérisation sur les arbres fruitiers pour laquelle on emploie une solution huileuse de concentration plus faible.

Nous étudierons donc :

- l'effet du DNP lors de la fabrication des poudres et explosifs ;
- et celui du DNOC lors de sa pulvérisation comme insecticide ou herbicide.

Mais avant d'étudier les différentes observations, nous rappellerons les principaux travaux expérimentaux qui ont été effectués car le tableau d'intoxication aiguë observé expérimentalement après administration de doses toxiques de DNP ou de DNOC est superposable à celui observé en clinique.

II- EFFETS TOXIQUES DU DNP ET DU DNOC

TOLERANCE EXPERIMENTALE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

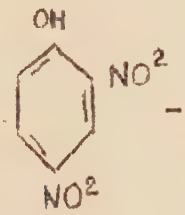
Dans ce chapitre nous étudierons :

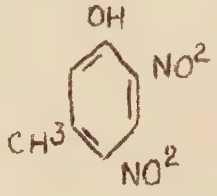
- la définition et la mise en évidence de ces corps ;
- les expériences sur l'animal ;
- les expériences sur l'homme.

DEFINITION ET MISE EN EVIDENCE DU DNP ET DU DNOC

Le DNP et le DNOC ont plusieurs isomères dont l'action est variable. Mais seul le 1-2-4 Dinitrophénol et le 3-5 Dinitro-orthocrésol agissent comme stimulant du métabolisme, et seront étudiés ici.

Leur formule chimique est voisine :

1-2-4 DNP 

- 3-5 DNOC 

Il s'agit donc d'hydrocarbures aromatiques dinitrés.

Ils sont tous 2 utilisés sous forme de sels et une fois absorbés ils diffusent dans l'organisme.

La plus grande partie est alors réduite dans le foie en 2 amino 4 dinitro-phénol ou crésol.

Ils sont éliminés par la sueur et surtout par les urines, en nature ou sous forme réduite et celle-ci est décelée par les réactions de MAYER et de DERRIEN.

Ces 2 réactions sont surtout utilisées en médecine du travail pour la surveillance des ouvriers en contact avec ces produits.

En effet, l'intoxication par le DNP ou le DNOC est reconnue comme maladie professionnelle.

La réaction de DERRIEN étant le procédé de diagnostic indispensable des intoxications par le DNP (décret du 31-XII-46) et le DNOC (décret du 17-VI-55).

Néanmoins, les travaux récents de WASSERMANN, MIHAIL, ILIESCU, VANCEA, SAVA et IOSUBAS en 1959, ont infirmé la valeur diagnostique des réactions de DERRIEN et de MAYER dans l'intoxication par le DNOC.

Il s'agissait de recherches, effectuées sur 163 sujets, pendant une campagne d'hiver d'arrosage au DNOC.

La concentration du toxique dans l'urine a varié de 0 à 170 micro-grammes avec une moyenne de 48 $\pm$ 17 micro-g/cm3.

La réaction de DERRIEN a été négative dans tous les cas.

La réaction de MAYER positive dans 34 % des cas.

Dans 76 % des cas où la réaction de MAYER avait été positive, la concentration sanguine de DNOC a été de 40 microgrammes/cm3 ou plus.

Il y avait aussi des cas où pour cette même concentration de DNOC dans le sang, la réaction de MAYER a été négative.

Or, les travaux de BIDSTRUP ont montré que la limite tolérable du DNOC dans le sang pendant les travaux d'arrosage ne doit pas dépasser 20 micro-g/cm3.

Ces faits infirment donc la valeur diagnostique de la réaction de DERRIEN et de MAYER pour l'appréciation de l'absorption du DNOC par l'organisme humain.

Nous n'avons pas trouvé de travaux semblables pour le DNP mais étant donné le métabolisme semblable des 2 corps, nous pouvons également supposer que le décret du 31-XII-46 est lui aussi basé sur un mauvais critère.

LES EXPERIENCES SUR L'ANIMAL

- On a d'abord précisé la dose minima mortelle.

Celle-ci varie avec le corps utilisé, avec l'espèce et dans chaque espèce avec le terrain.

. Le DNP a été le plus étudié.

Selon les travaux de MAYER et VLES, la dose minima mortelle pour le chien est de 5 cg/kg.

L'action est rapide :

- moins d'une minute en injection intra-veineuse ;
- une heure per os.

Le tableau est stéréotypé.

Le premier signe d'intoxication et le plus fréquent est une accélération des mouvements respiratoires, cette polypnée va croître progressivement jusqu'à la mort, atteignant parfois 300 mouvements à la minute.

Elle entraîne une augmentation des échanges respiratoires, une augmentation de la consommation d'oxygène, une augmentation du métabolisme de base de 20 à 30 %, une augmentation de la glycémie et de la vitesse de circulation du sang.

Parallèlement à cette polypnée se développe une hyperthermie considérable, pouvant atteindre 45° à la mort.

Lorsque tous ces symptômes sont à leur paroxysme, la mort survient par arrêt cardiaque ou par oedème cérébral.

La rigidité cadavérique est immédiate.

A l'autopsie on trouve une réplétion sanguine importante des organes parenchymateux :

- congestion et oedème du poumon avec exsudats de sérosités claires dans les alvéoles ;
- au niveau du foie, oedème et lésions de dégénérescence avec raréfaction du protoplasme des cellules nobles ;

- au niveau des reins, congestion de la corticale et de la médullaire avec dégénérescence des cellules du tube contourné;
- le sang peut être hémolysé ;
- enfin on peut noter une coloration jaune des téguments ainsi que de la muqueuse vésicale.

Mais la toxicité varie considérablement avec les espèces.

C'est ainsi que JONNARD a vu des cobayes supporter 10 à 15 jours des doses de 10 cg/kg.

Sacrifiés à cette période, ces animaux présentaient des lésions importantes hépatiques et rénales (dégénérescence du tube contourné) et spléniques.

La dose mortelle pour le cobaye serait pour cet auteur de 30 cg/kg.

CUTTING, MEHRTENS et TAINTER ont constaté que la toxicité était considérablement augmentée après dépancréatisation de l'animal d'expérience.

. Pour le DNOC la dose minima mortelle est inférieure, ainsi chez le rat elle est de 1,5 cg/kg et les lésions anatomo-pathologiques sont similaires, ainsi que le tableau clinique.

. Donc au terme de cette étude de la dose minima mortelle, outre les sensibilités différentes selon les espèces, on peut également conclure que le DNOC est plus toxique que le DNP et que les lésions réalisées sont identiques.

- Nous étudierons également l'action des doses non mortelles. Bien qu'elles ne réalisent pas une intoxication aiguë telle que nous l'avons définie, leur étude présente un double intérêt.

. Tout d'abord elles nous montrent des effets toxiques moins brutaux, plus modérés, et par là plus faciles à saisir qui nous aident à comprendre le mode d'installation du grand syndrome d'intoxication aiguë.

Selon les travaux de JONNARD des doses de 1 à 5 cg/kg de DNP déclanchent chez le chien une intoxication chronique avec amaigrissement, hyperthermie modérée et des lésions importantes.

. Le rein a sa valeur fonctionnelle rapidement perturbée. L'élimination du soufre est profondément altérée.

. Le foie est rapidement atteint, réalisant les stigmates cliniques et biologiques du syndrome de cytolyse hépatique.

. On obtient également tous les autres troubles retrouvés lors de l'intoxication humaine chronique.

DEROBERT a même obtenu dans des travaux récents des opacifications du cristallin chez le cobaye, par injection de DNP, lésions qui jusque là n'avaient pu être obtenues chez l'animal, alors qu'elles étaient très fréquentes chez l'homme.

Quant aux lésions anatomo-pathologiques, elles sont superposables, quoique plus modérées, à celles de l'intoxication aiguë.

En conclusion, on peut donc penser d'une part que les lésions se constituent même à des doses modérées, l'intoxication aiguë ne faisant que démasquer ou majorer les signes d'une nocivité toujours présente.

D'autre part, les tableaux et les lésions observés lors des intoxications aiguës et chroniques étant superposables chez l'animal et chez l'homme, on peut penser que le mode d'action est le même.

. C'est justement l'autre intérêt de l'étude de l'action des 2 corps à doses non mortelles. Elle nous permet de mettre en évidence leur mode d'action par l'expérience suivante.

Chez un chien de 11 kg, après l'injection de 1 cg/kg de DNP la ventilation s'exagère considérablement, la quantité d'oxygène consommée et le CO2 exhalé, augmentent intensément.

La ventilation normale de 2 litres par minute s'accroît jusqu'à 55 l/m ; la quantité d'oxygène consommée, normalement de 100 cm3/m, atteint 1200 cm3.

L'animal libère 30 calories par heure et par kilo au lieu de 2,5 calories avant l'expérience.

Il y a donc très nettement augmentation des combustions de l'organisme.

Par quel mécanisme cette augmentation se produit-elle ?

- Elle n'est pas due à une action nerveuse gênant l'émission calorique. Cette exagération des combustions persiste même :
- chez l'animal chloralosé ;
- chez un animal dont on a sectionné la moelle épinière.

De plus, cette augmentation se retrouve même chez les poikilothermes, dépourvus de système nerveux thermo-régulateur.

- Elle n'est pas due à une augmentation du travail musculaire. Un animal curarisé présente à la suite d'une injection de 10 cg/kg une élévation progressive de température suivie de mort.

- Elle n'est pas due à une altération des viscères. L'ablation du foie ou des reins n'empêche pas l'hyperthermie de se produire.
Il en est de même de la dépancréatisation qui ne fait que rendre l'animal plus sensible.

- Elle semble due à une action immédiate au niveau des tissus.

A l'appui de cette opinion, on peut rapporter l'expérience suivante.

Si on établit une circulation artificielle dans l'arrière-train d'un chien qui vient d'être sacrifié, en envoyant dans une patte du sang dilué par le liquide de Locke, et dans l'autre du même liquide additionné de DNP, la consommation d'oxygène est plus grande dans cette dernière patte, et la teneur en glycogène diminue nettement par rapport à celle de l'autre patte.

MAYER et ses élèves, grâce à des expériences de topographie thermique ont montré que l'hyperthermie débutait dans le muscle

et y avait toujours son maximum : le DNP semble produire une hyperproduction calorique sur le muscle au repos.

CAHN et HOUGET étudiant le tissu musculaire au cours de l'hyperthermie dinitrophénolique ont également constaté une diminution de 50 à 75 % du glycogène musculaire, et ils en conclurent que cette diminution montre que les oxydations supplémentaires dues au DNP sont liées essentiellement à un excès de combustion des glucides.

D'autre part, l'abaissement initial du quotient respiratoire démontre que plus précocement encore que les glucides, les graisses sont brulées de façon intense.

En conclusion on peut donc penser que le DNP a une action directe au niveau des cellules.

Il majore la combustion des graisses et des glucides et entraîne de ce fait une augmentation du métabolisme de base.

Et lorsque la formation de chaleur associée à cette augmentation du métabolisme dépasse sa possibilité d'évacuation, il s'ensuit une hyperthermie.

Il en est de même pour le DNOC.

LES EXPERIENCES SUR L'HOMME

- La dose mortelle calculée après des intoxications aiguës est de :

- 15 g pour le DNP ;
- 3 g pour le DNOC.

Nous retrouvons donc ici la plus grande nocivité du DNOC déjà trouvée chez l'animal.

- L'absorption à doses modérées va nous mener aux mêmes constatations que chez l'animal.

TAINTER et CUTTING ont noté qu'à la dose de 3 mg/kg de DNP apparait une augmentation du métabolisme de base de 20 à 30 %

dès la première heure. Cet effet se maintient pendant 24 heures et disparait progressivement en 48 heures.

MAC BRIDE et TAUSSING ont montré que la répétition quotidienne de cette même dose entraîne une augmentation de 50 à 70 % dès les premiers jours, qui se maintenait à ce niveau tant que le produit était ingéré.

TAINTER, STOCKTON et CUTTING d'une part et SIMKINS d'autre part, ont montré que l'augmentation du M.B est quasi proportionnelle à la dose de DNP et un maintien à des chiffres 10 fois normaux, peut être obtenu temporairement.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le DNP augmente le M.B de 10 % pour chaque décigramme de produit absorbé.

THOMPSON a pu écrire que contrairement à la thyroxine, le DNP parait avoir à peu près le même effet sur le métabolisme, quelque soit son niveau avant le traitement.

Une exploration attentive des échanges nutritifs au cours d'un traitement par un sel de DNP, poursuivie chez 5 femmes obèses a montré les faits suivants :

. l'administration de DNP à la dose de 3 mg/kg, augmente la production totale de chaleur de 40 % environ à partir du 3ème ou 4ème jour;

. cette augmentation du métabolisme est due essentiellement à l'accroissement de la combustion des graisses et des hydrates de carbone ;

. alors que les protides tissulaires ne sont pas touchés.

Cette action est donc différente de celle de la Thyroxine.

On a également étudié l'effet de doses modérées de DNOC.

Son activité parait plus grande mais elle va de pair avec une augmentation de la toxicité.

A la dose où le DNP a été utilisé en thérapeutique, le DNOC détermine des sueurs abondantes, une léthargie pendant le

jour et des insomnies nocturnes avec en outre migraines, perte de l'appétit, pigmentation des conjonctives.

D'autre part le DNOC détermine une chute de poids moindre que le DNP pour une élévation identique du métabolisme.

Ainsi le DNOC a une plus grande toxicité même à faibles doses.

Cette toxicité est d'autre part accrue par son action cumulative qu'ont montré HARVEY, BIDSTRUP et BONNEL.

En effet, l'administration quotidienne et per os de 75 mg de DNOC par des sujets volontaires, a entraîné une augmentation progressive du taux sanguin jusqu'à un niveau de 15 à 20 microgrammes/cm3 atteint au bout de 3 ou 4 jours.

A ce stade, l'administration d'une nouvelle dose de 75 mg provoque une ascension brusque du taux sanguin du produit qui en quelques heures passe à 40 microg. par cm3 en même temps que survinrent des signes cliniques d'intoxication (malaise, céphalée, lassitude).

D'autre part, ces mêmes auteurs ont montré que l'élimination de ce produit était très lente.

Cinq doses quotidiennes de 75 mg ont été absorbées per os par des volontaires, 40 jours plus tard les concentrations sanguines étaient encore de 1 à 1,5 microg. par cm3.

Au terme de cette étude expérimentale, on peut remarquer que dans tous les cas, tant chez l'animal que chez l'homme, et quelque soit le produit utilisé, 2 notions constantes se dégagent:

- l'augmentation du métabolisme de base ;
- la toxicité même à doses modérées.

III- OBSERVATION DE CAS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC

Ces 2 corps ont une action toxique identique mais les tableaux cliniques réalisés présentent des variantes dues, semble-t-il, au mode d'absorption. Ceci nous a amené à différencier 2 modes d'intoxication aiguë :

- l'intoxication non professionnelle ;
- et l'intoxication professionnelle.

Dans l'intoxication non professionnelle où la voie d'absorption est digestive, nous étudierons les effets du DNP le plus communément répandu tout en rappelant que le DNOC a une action identique.

En premier lieu nous relaterons une observation récente, consécutive à l'absorption d'une dose massive de DNP dans un but de suicide.

Il s'agit de Mme P.M. 33 ans, en bonne santé apparente, qui a absorbé dans la nuit du 16 au 17 Décembre 1961 :

- 15 comprimés d'optalidon ;
- et une quinzaine de comprimés d'une forme commercialisée de DNP, le Dinitra ou Dinitrophényl-lysidine.

A noter que l'intoxication au DNP n'a été connue que le 2ème jour.

A l'arrivée le 17-XII-61 dans la matinée, l'intoxication datait de 6 heures environ.

L'examen clinique trouve :

- une malade obnubilée mais consciente ;
- avec des vomissements fréquents ;

- sans signes neurologiques :
  . réflexes ostéo-tendineux normaux ;
  . réflexes cutanés plantaires normaux.

A cette période :
- la température est à 37° ;
- la tension artérielle à 11/6 ;
- le pouls à 80.

Dans la journée ce tableau se modifie :

- l'état de conscience s'altère, la malade réagit aux excitations ; ouvre les yeux, gémit sans arrêt, mais ne répond pas aux questions ;
- en même temps apparait une agitation croissante telle qu'elle oblige à attacher la malade ;
- mais au niveau des chevilles et aux points de fixation se développent des plaques noirâtres en voie d'escarrification ;
- d'autre part, la peau est le siège d'une importante vasodilatation avec sueurs profuses ;
- la température monte à 38, puis 38°5 et s'y maintient ;
- la tension monte à 15 ou 17/9 alors que le pouls s'accélère à 140-160/minute;
- les urines sont de 750 cc très rouges (ce qui est dû à l'optalidon) ; sans albumine, ni sucre, ni acétone.

Examens complémentaires :

pH : 7,41
CO2 total : 30 vol. % ;
pCO2 : 20mm de Hg ;
Bilan électrolytique du sang :

Ion Cl.	: 4,02 g/l	-	113 mEq.
Protéines	: 67 g/l	-	16,5 "
Réserve alcaline	: 40 vol. %	-	18 "
Ion Na	: 3,35 g/l	-	145 "
Ion K	: 225 mg/l	-	5,6 "
Bases totales	:		158 "

Donc on note une hyperélectrolytémie globale due sans doute à une hémoconcentration et une réserve alcaline basse.

Le traitement consiste à injecter par perfusion intra-veineuse après dénudation d'une veine :
- 500 cc de glucosé isotonique ;
- 500 cc de bicarbonaté à 13 p. mille.

Le 18-XII-61 après une nuit où l'état reste stationnaire, dans la matinée :

- la malade est toujours très obnubilée, ne répondant pas aux questions, réagissant aux excitations;
- toujours très agitée ;
- la température est à 38°5 ;
- A l'examen cardio-vasculaire :
  T.A. 15/9
  Pouls : 140
  Coeur régulier bien frappé.
- A l'examen pleuro-pulmonaire :
  Polypnée très marquée.
  Auscultation normale.
- A l'examen neurologique :
  Rotuliens normaux.
  Achilléens abolis.
  Réflexe cutanés plantaires normaux.
  Cornéens présents.

Examens complémentaires :
- La recherche de barbiturique est positive :
  . dans le sang : 35 γ/ml
  . dans les urines : 68 γ/ml.
- Un électro cardiogramme met en évidence une tachycardie sinusale, sans modification de l'espace PR.

- Un bilan électrolytique sanguin :

. Urée	: 0,30 g/l.		
. Ion Cl	: 3,90 "	-	110 mEq.
. Protéines	: 68,5 "	-	16,5 "
. R.A.	: 38 vol.%	-	17 "
. Ion Na	: 3,22 g/l.	-	140 "
. Ion K	: 152 mg/l.	-	3,8 "
. Bases totales	:	-	151 "

montre une déplétion potassique due à l'action de l'optalidon.

Une nouvelle kaliémie faite à 18 heures est revenue à 160 mg/l. après 2 ampoules de ClK.

Traitement :

- Devant l'agitation de la malade, on lui fait une injection intra-musculaire de gardénal sodique à 11 heures 30, puis à 14 h 30, qui apportent un peu de calme.

- Sur les données du bilan électrolytique on injecte en perfusion :

- à 13 h 500 cc de glucosé à 10 % + 2 ampoules de ClK
- à 20 h 500 cc de glucosé à 10 % + 2 ampoules de ClK.

Le 19-XII-61 dans la nuit se dessine une légère amélioration et le matin :

- la malade est toujours obnubilée mais semble réveillée, ne répond pas aux questions. Elle est toujours très agitée.
- Mais la température est passée à 40°.
- A l'examen cardio-vasculaire :
  T.A. 14/5
  Pouls 150
  Coeur régulier.
- A l'examen pleuro-pulmonaire :
  Polypnée intense
  Quelques rales aux bases.

- A l'examen cutané : les placards érythémateux s'étendent avec des vésicules à tous les points de pression (fesses et coudes).

- A l'examen urinaire : volume 1 litre ; sans sucre, ni acétone, ni albumine.

Examens complémentaires :

- Un examen d'urines montre des urines troubles avec :

. assez nombreux leucocytes et hématies ;
. " " cylindres granuleux et hyalins ;
. quelques cellules vésicales et rondes ;
. pas de germes visibles ;
. culture négative.

- Un test de résistance à l'héparine est iso-coagulable et le taux de prothrombine est à 100 %.

- Une numération formule sanguine trouve :

. hématies : 5.550.000/mm3
. Hb : 90
. V.G : 1
. Leucocytes : 15.200/mm3

dont : polynucléaires neutrophiles : 88 %
éosinophiles : 0
basophiles : 0

petits lymphocytes : 4
grands " : 2
monocytes : 6

- Une glycémie est à 1,55 g/l.

- Un bilan électrolytique :

Urée	: 0,60 g/l		
Ion Cl	: 3,80 "	-	105,5 mEq.
Protéines	: 75,50 "	-	18 "
R.A.	: 36 vol.%	-	17 "
Ion Na	: 3,20 g/l.	-	135 "
Ion K	:105 mg/l.	-	4,1 "
Bases totales	:	-	140 "

Ce bilan montre donc :

- une élévation de l'urée sanguine due sans doute à l'importance du catabolisme ;
- une électrolytémie quasi normale, sauf le potassium
- une réserve alcaline toujours basse.

Traitement :

- Dans la nuit on passe 500cm3 de glucosé à 10 % + 2 ClK
- Le matin " 500cm3 " à 15 % + 2 ClK
- A midi " 500cm3 " à 15 % + 1 million de péni.

Donc en fin de matinée, il apparait une amélioration de la conscience mais par contre on note une ascension thermique :
- la température est à 40° ;
- la T.A. à 14/9 ;
- le pouls à 160.

Dans l'après-midi se constitue un tableau de grande pyrexie (40,6°) et une altération importante de l'état général telle qu'on décide de mettre la malade en demi-hibernation.

A 14 h 45 on injecte 1 ampoule de largactyl I.M. et on glace les membres.

A 15 h. la température est stationnaire ;
la T.A. à 14/9 ;
le pouls à 146.

A 16 h 30 la température est toujours stationnaire :
mais la T.A. commence à baisser à 11/6
alors que le pouls s'accélère à 172.

A 17 h 30 la température monte à 41°1
la T.A. continue à descendre à 9/5
alors que le pouls s'accélère à 180.

On décide alors de faire une demi-ampoule de largactyl intra-veineux pour favoriser le décrochage de la température qui est remontée, tout en surveillant l'état cardio-vasculaire car on note un début de collapsus.

A 19 h. la température a légèrement baissé à 39°5
la T.A. reste à 9/6
le pouls se ralentit à 160.

On fait alors passer en perfusion 500 cm3 de glucosé hypertonique + un million de pénicilline.

On injecte en intra-musculaire une ampoule de largactyl.

A 22 h. la température remonte à 39°9
la T.A. est à 9/6
le pouls à 160.

Puis à 23 h., apparait un état de collapsus avec une T.A. à 8/6 et un pouls à 170 alors que la température monte toujours.

A 0 h le collapsus s'accentue, on perfuse alors un glucosé isotonique auquel on ajoute 4 ampoules de Nor-adrénaline ; mais sans résultat.

Tandis que la température continue à monter.

On injecte alors une demi ampoule de largactyl qu'on fait passer dans le reste du glucosé.

Le collapsus et l'hyperthermie se majorent encore et malgré 2 néosynéphrines injectées en intra-musculaire à 1 h 30, le 20-XII-61, on note que :

- la T.A. est imprenable ;
- le pouls est incomptable ;
- la température à 41°5,

et la mort survient.

A noter qu'aucun prélèvement n'a pu être fait.

En conclusion nous avons assisté à l'évolution d'une intoxication modérée par l'optalidon réalisant un coma de 48 heures avec une amélioration à cette période.

Mais rapidement s'est installé un tableau de grands troubles métaboliques avec :

- une tachycardie et une polypnée dès le 2ème jour ;
- associé à une grande hyperthermie ;
- enfin un collapsus terminal.

Ce tableau est dû au DNP, et il est superposable aux tableaux expérimentaux déjà vus.

Toujours dans le cadre des intoxications non professionnelles, nous rapporterons maintenant des observations d'accidents thérapeutiques dues au DNP et puisées dans la littérature.

Ces observations sont assez nombreuses, surtout dans la littérature américaine, car le DNP a été employé dans les traitements amaigrissants, à doses beaucoup plus fortes qu'en France.

Il s'agit toujours d'accidents mortels.

POOLE et HAINING ont vu une femme de 25 ans, bien portante, 70 kg, mourir au 6ème jour après une ingestion totale de 2,90 g de DNP, en 6 jours à dose progressive.

Mort très rapide avec céphalée, sueurs, hyperthermie, coma.

A l'autopsie : hémorragies digestives ;
congestion hépatique ;
lésions dégénératives histologiques au niveau du foie et des reins.

TAINTER et WOOD étudient le cas d'un médecin qui absorba par erreur, en 2 fois, à une semaine d'intervalle, 4,5 g de DNP et succomba en quelques heures à des accidents dyspnéiques progressifs avec une hyperthermie atteignant 46°.

A l'autopsie : congestion du foie et des poumons ;
hémorragies multiples.

MASSERMAN et GOLDSMITH ont observé la mort dans le coma d'une femme de 130 kg qui avait absorbé une dose de 60 cg/jour pendant 15 jours.

Il est à noter que si dans tous les cas les doses absorbées sont nettement supérieures à celles conseillées en thérapeutique amaigrissante, la dernière observation est le fait d'une dose relativement modérée, ce qui fait encore insister sur la nocivité générale de ce corps et sur le rôle du terrain.

Au terme de l'étude de l'intoxication aiguë non professionnelle, on peut dire que dans tous les cas se développe un grand syndrome toxique, pur, stéréotypé, d'évolution rapidement et constamment fatale.

L'intoxication professionnelle est le 2ème mode d'intoxication aiguë. L'absorption se fait non par voie digestive car les produits sont tellement amers qu'ils rendent tout aliment souillé immangeable, mais par voie respiratoire et surtout cutanée.

Ce mode d'absorption a été démontré :

- Pour la voie respiratoire par la simple logique car ces produits conditionnés sous différentes formes et en particulier en poudre, sont facilement inhalés par les ouvriers qui vivent en atmosphère viciée de façon continue et respirent vapeurs et poussières, il en est de même pour les pulvérisateurs agricoles (étude de WASSERMANN et coll.)

- Pour la voie cutanée par des études expérimentales :

. par GUERBET dans l'industrie des poudres et explosifs, pour le DNP ;

. par BIDSTRUP et par WASSERMANN lors de la manipulation d'insecticides à base de DNOC.

Nous ne reprendrons que l'étude de GUERBET qui est valable pour les 2 produits.

Dans un rapport sur l'intoxication par le DNP, il a signalé le résultat suivant de plusieurs expériences.

a- Après avoir manié le DNP à la sortie des filtres, de façon à bien souiller nos mains, nous avons 3 heures après rincé nos mains sous un robinet d'eau. Ensuite nous avons immergé nos mains dans une solution faible d'ammoniaque, qui a dissout la plus grande partie du DNP.

Le liquide évaporé nous a fourni un résidu qui calculé en DNP nous a donné un poids de 0,48 g.

Nous avons un autre jour, recommencé la même expérience, mais nous avons lavé nos mains avec du savon. Après ce lavage, nous avons pu extraire par l'alcool 0,13 g de DNP.
La quantité de DNP qui souille le corps des ouvriers peu soigneux peut donc être considérable, puisque sur la surface des 2 mains seulement nous avons retiré dans un cas 0,48 g et dans l'autre cas 0,13 g de DNP.

b- D'autre part, nous avons noté que le DNP est très irritant pour la peau. Dix minutes après avoir manipulé ce produit nous avons éprouvé une sensation de cuisson très vive de toute la main et du poignet. Cette sensation de cuisson désagréable a duré plusieurs heures. Ceci parait être une indication que le DNP pénètre assez loin dans les couches épidermiques ; il n'est pas un coagulant comme l'acide picrique qui, lui, tanne littéralement la peau.

Nous voyons immédiatement les problèmes d'hygiène tant individuelle que collective que posent ces produits.

Les accidents peuvent survenir lors de la fabrication ou lors de la manipulation professionnelle de l'un ou l'autre de ces 2 corps.

Néanmoins dans un but de simplification nous étudierons,
pour les accidents de fabrication l'effet du DNP ;
pour les accidents de la manipulation professionnelle l'effet du DNOC.

Donc dans le cadre des accidents aigus d'intoxication lors de la fabrication nous étudierons les accidents aigus dus au DNP lors de la fabrication des poudres et explosifs.

GENSOLLEN en a remarquablement décrit le tableau.

- Parfois précédés de petits troubles tels que :

. troubles gastro-intestinaux avec langue saburrale, anorexie vomissements jaunâtres et parfois subictère ;
. amaigrissement rapide et notable ;
. céphalée, vertiges ;
. sueurs nocturnes ;
. urines foncées et très légèrement albumineuses.

- Le plus souvent le tableau est d'installation brutale, lors des périodes chaudes.

. Dans tous les cas s'installe une dermite érythémateuse débutant par la face dorsale des mains et des poignets.
D'abord simple rougeur diffuse sur une peau paraissant épaissie et douloureuse.
Apparition après 48 heures d'éléments vésiculeux épars, de volume variable, allant de la petite vésicule de la taille d'un grain de millet à celle d'un gros pois.
Ces éléments d'abord vésiculeux, deviennent confluents et se muent en de vastes phlyctènes remplies d'un liquide séro-purulent.
Ces phlyctènes se crèvent et laissent au-dessous d'elles des surfaces ulcérées, à fond grisâtre.
En dehors de cette éruption se manifestant sur les mains et sur les poignets, qui sont les véritables points d'élection, on peut observer un érythème douloureux des paupières et du front, du cou, de la paroi antérieure de l'abdomen au voisinage de l'ombilic, de la région inguino-scrotale et des aisselles.

. Compliquant les déterminations cutanées apparaissent :
  - une asthénie progressivement croissante ;
  - des sueurs très abondantes ;
  - et rapidement sur les régions de la peau protégées par les vêtements et qui normalement ne sont pas teintées par le DNP (poitrine, épaules, dos, partie supérieure des bras), d'une coloration jaune par plaques. Il apparait comme probable qu'il s'agit d'une élimination du produit par la sueur ;
  - agitation intense ;
  - soif vive et température à 40° et plus ;
  - diarrhée profuse ;
  - oligurie avec urine jaune orangé, sont encore notées.
  - la réaction de DERRIEN est positive dans les urines.

. L'évolution est rapidement mortelle. Dans les 7 cas rapportés dans la thèse de GENSOLLEN, la mort est survenue en 48 heures

Toujours dans le cadre des intoxications professionnelles, nous étudierons maintenant les accidents d'intoxication aiguë dus au DNOC lors de sa manipulation professionnelle en pulvérisations.

En Grande-Bretagne, depuis 1945, l'emploi du DNOC pour détruire les mauvaises herbes dans les champs de céréales, a provoqué la mort de 8 ouvriers agricoles et plusieurs intoxications graves non mortelles.

Toutes ces observations sont étudiées par BIDSTRUP et PAYNE qui y ajoutent un bon nombre d'autres, signalées dans divers pays (Hongrie, France, U.S.A., Inde, Afrique etc ...)

Selon BIDSTRUP et PAYNE, il existe généralement une première période de 48 heures, pendant laquelle on observe : outre la coloration jaune de la peau, directement provoquée par le contact du produit, les premiers symptômes suivants :

fatigue, sudation et soif exagérée, perte de poids. Ces signes sont en général ignorés ou attribués aux conditions climatiques (chaleur excessive) et aux longues journées de travail.
Il s'y ajoute cependant souvent de l'anxiété et de l'agitation.

Mais un délai de moins d'une heure peut séparer cette première période de la phase d'intoxication aiguë. Celle-ci associe une tachypnée, une tadhycardie et une hyperthermie auxquelles succèdent rapidement le coma et la mort. Des mesures de métabolisme de base, effectuées dans divers cas, ont montré des élévations massives allant jusqu'à plus de 400 %.

Les chutes de poids sont également massives dans un délai très bref.

D'ailleurs, la plupart des ouvriers travaillant à la pulvérisation du DNOC accusent des chutes de poids en l'absence même de tout autre signe d'intoxication.

Cette distinction que nous avons établie dans le cadre de l'intoxication professionnelle, n'est cependant pas absolue.

En effet, on a assisté à des accidents aigus dus au DNOC lors de sa fabrication.

VAN LUIJT rapporte 2 cas d'intoxication mortelle chez des ouvriers travaillant à la préparation du DNOC.

Il relève dans la littérature 3 autres cas d'intoxication mortelle chez des ouvriers travaillant à l'emballage du DNOC et plusieurs cas d'intoxications non mortelles chez des ouvriers travaillant également à l'emballage du produit ou au nettoyage des futs ayant contenu du DNOC.

La symptomatologie des cas mortels fut analogue dans les différentes observations :

- 2 à 3 semaines de travail absolument normal ;
- peu ou pas de prodromes ;
- puis malaise général, soif vive, sueurs profuses, hyperthermie, agitation et mort.

De même on a assisté à des accidents aigus dus au DNP lors de sa manipulation comme explosif ou comme insecticide (forme sous laquelle il est bien moins répandu).

Notre distinction des circonstances d'apparition de l'intoxication aiguë professionnelle, faite dans un but de simplification, repose donc sur leur ordre de fréquence.

Quoiqu'il en soit, au terme de notre étude de l'intoxication aiguë professionnelle, on peut noter que dans tous les cas se constitue un grand syndrome toxique stéréotypé, d'évolution rapide et presque constamment fatal comme dans l'intoxication non professionnelle.

Mais un certain nombre de caractères se surajoutent :

- l'action nettement aggravante de la chaleur (PARKER et BARNES);
- l'existence d'une phase prémonitoire ;
- la majoration des signes cutanés.

Enfin comme dans l'intoxication non professionnelle on peut également noter, ici aussi, la notion de terrain.

En effet la dose toxique varie avec le sujet.

Nous citerons l'observation de POLLARD et FILBEE qui rapportent un cas d'intoxication par le DNOC chez un ouvrier agricole, ayant évolué vers la guérison malgré un taux sanguin de DNOC de 60 microgrammes par cm3 alors que 20 microg/cm3 est considéré comme la dose de tolérance extrême.

IV- LES PRINCIPAUX SIGNES DU SYNDROME D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC

L'étude des différentes observations que nous venons de rappeler va nous permettre pour conclure de dresser un tableau d'ensemble schématique du syndrome d'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC.

D'emblée nous pouvons dire que :

- les 2 corps ont une toxicité similaire ;
- et que le tableau d'intoxication aiguë varie selon le mode d'absorption du toxique.

Ce qui justifie notre division en intoxication non professionnelle où l'absorption est digestive et en intoxication professionnelle où l'absorption se fait par inhalation et surtout par voie cutanée.

Mais quelque soit le mode d'absorption, survient toujours un grand syndrome toxique stéréotypé qui traduit l'aggression subie par l'organisme, les lésions des organes et leur dysfonctionnement et dont l'évolution est généralement fatale.

C'est ce syndrome toxique qui nous permet de relier les différents modes d'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC.

En général les choses se passent de la façon suivante :

- Quelques heures après l'absorption du toxique, surviennent des vomissements qu'accompagne une lassitude extrême.
- On peut voir aussi des douleurs abdominales et précordiales.
- La gêne respiratoire du début augmente jusqu'à devenir une polypnée intense.
- Elle s'accompagne d'agitation, de congestion du visage.
- Un léger subictère des conjonctives est constant ; quelquefois même les téguments présentent une coloration jaune.

- L'hyperthermie apparait et s'accentue jusqu'à atteindre 40 à 41°.

- A ce moment le malade entre dans le coma et meurt par arrêt cardiaque ou oedème cérébral.

- La rigidité cadavérique est immédiate.

Ce tableau clinique n'est pur que dans les intoxications non professionnelles par absorption digestive.

Dans les intoxications professionnelles il s'associe à un certain nombre de caractères que nous avons déjà cités et que nous étudierons plus complétement ici.

Nous insisterons tout d'abord sur 2 d'entre eux qui peuvent avoir une valeur prophylactique.

- L'action nette de la chaleur. En effet, on note la survenue beaucoup plus fréquente d'accidents aigus pendant la période de Mai à fin Août. La chaleur paraissant avoir 2 effets sur l'évolution de l'intoxication : en exaltant le pouvoir toxique de ces corps et en favorisant leur entraînement par évaporation ; en diminuant la résistance de l'organisme et en diminuant la secrétion rénale.

- Surtout l'existence d'une phase prémonitoire est importante. Les premiers signes : coloration jaune de la sclérotique, fatigue, insomnie, sudation, soif, perte de poids, doivent être considérés comme des signes d'alarme. Mais ils sont extrêmement banaux et souvent ils sont attribués à la chaleur et aux circonstances de travail.

Néanmoins, ils sont de grande valeur car les travaux de BIDSTRUP et PAYNE sur le DNOC ont montré qu'ils apparaissent lorsque la concentration sanguine du produit atteint 40 microg/cm3 taux nettement au-dessus de la limite de tolérance que ces mêmes auteurs ont chiffrée à 20 microg/cm3.

Enfin le dernier caractère commun aux intoxications professionnelles est la grande intensité des signes cutanés avec phlyctènes et nécrose très importante alors que, quand l'intoxication est purement digestive, on trouve seulement une vaso-dilatation cutanée généralisée.

Néanmoins ce retentissement cutané, quoique peu important dans l'intoxication non professionnelle, présente une malignité potentielle que des traumatismes révéleront facilement.

Ce phénomène est bien mis en évidence dans notre observation de suicide où des lésions cutanées importantes et rapides sont apparues en regard des appareils de contention.

Outre le grand syndrome toxique, d'autres éléments nous permettent de relier les différents modes d'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC en un tout cohérent.

Ce sont : la notion de terrain que nous avons toujours retrouvée quelque soit le produit et le mode d'absorption. Il existe en effet des phénomènes d'idiosyncrasie prédisposant certains individus alors que dans les mêmes circonstances d'autres apparaissent indemnes.

Enfin les données anatomo-pathologiques affirment également l'unité du syndrome d'intoxication aiguë par ces 2 corps.

En effet, on retrouve toujours les mêmes lésions :

- congestion et oedème des organes parenchymateux ;
- nécrose du foie, des reins (au niveau du tube contourné), du coeur ;
- hémolyse du sang ;
- coloration jaune des tissus.

Nous préciserons ces données au chapitre suivant.

V- PATHOGENIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC

Sans prétendre expliquer de façon définitive le mécanisme intime de la toxicité du DNP et du DNOC nous pouvons néanmoins tenter de formuler une hypothèse pathogénique à la lumière de travaux récents de biochimie, d'anatomopathologie et d'électrophysiologie.

Les travaux de GREEN et coll. et de CROSS et coll. sur la phosphorylation oxydative (PO) ont permis de préciser le point d'attaque du DNP et peut être du DNOC.

Ces corps agiraient en découplant le PO.

En effet, s'ils n'empêchent pas la respiration, par contre, ils inhibent la formation de radicaux phosphatés riches en énergie, c'est à dire d'adénosine-triphosphate (ATP).

Or, d'une part, il y a un équilibre physiologique entre le taux d'ATP et la glycolyse (effet PASTEUR) et d'autre part le rapport entre le taux d'adénosine diphosphate (ADP) et celui de l'ATP règle la respiration cellulaire (LOWY).

Donc, si l'ATP vient à manquer, la glycolyse et la respiration cellulaire vont s'amplifier, sans possibilité de régulation. Le cycle de KREBS va alors tourner dans le vide, de plus en plus vite. Ce qui explique l'hyperthermie, l'augmentation du métabolisme de base, et l'amaigrissement toujours retrouvé lors de l'intoxication par le DNP et le DNOC.

D'autre part l'action caractéristique de ces 2 corps sur la PO nous permet également d'expliquer les images de dégénérescence et de nécrose constamment retrouvées au niveau des parenchymes nobles, par les anatomo-pathologistes.

Nous envisagerons surtout l'atteinte hépatique car elle influe sur le pronostic vital et a très bien été étudiée.

Le mode de constitution de cette nécrose hépatique s'explique si on la replace dans le cadre plus vaste du "syndrome de cytolyse" dont des travaux récents sont venus donner une expression biologique plus précise et plus complète.

En effet, les perturbations témoignant de la lyse cellulaire hépatique quelqu'en soit l'étiologie, paraissent le reflet de modifications métaboliques des hépatocytes, modifications initialement réversibles mais qui si elles persistent, aboutissent à des images morphologiques qui définissent la nécrose.

Le terme de cytolyse est attribué à l'ensemble des modifications qui à l'étage cellulaire vont du stade biochimique prémorphologique à la nécrose cellulaire et comprennant celle-ci.

De nombreux travaux ont ces dernières années précisé les connaissances biochimiques du stade initial prémorphologique de la nécrose. Et ont pu déterminer que les phénomènes biochimiques sont identiques, quelle que soit l'étiologie de la nécrose. Cette notion fondamentale est à souligner.

L'altération biochimique fondamentale la plus précoce semble être d'après les travaux de JUDAH, celle de la phosphorylation oxydative.

Cette réaction est capitale, car c'est elle qui fournit sous forme d'ATP l'énergie nécessaire à la vie cellulaire.

La baisse de la concentration cellulaire en ATP va déclencher le processus de nécrose.

Or, nous venons de voir que l'atteinte initiale dans l'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC portait justement sur la PO. L'évolution des lésions hépatiques après cette intoxication est donc identique à celle du syndrome de cytolyse hépatique dont le mécanisme est connu.

On savait que le système de la PO était situé dans les mitochondries. SPECTOR cité par DAWKINS et coll. avait montré en 1953 qu'en l'absence d'ATP les mitochondries altéraient leur perméabilité de membranes et ne pouvaient conserver leurs électrolytes internes contre un gradient de concentration. Il en est de même pour la membrane cellulaire.

Il faut enfin noter que ce dommage est initialement réversible par adjonction in vitro d'ATP et de DPN (GALLACHER et coll.)

On peut donc parfaitement envisager la lyse cellulaire de la façon suivante :

Les processus énergétiques et tout particulièrement la PO qui régissent la perméabilité des membranes cellulaires s'arrêtent sous l'effet de l'aggression toxique.

Les échanges à travers les membranes des organites intracellulaires et à travers la paroi cellulaire, ne seraient plus commandés que par les lois de l'équilibre physique.

Il est en effet bien classique que la souffrance cellulaire s'accompagne de la fuite dans le milieu suspenseur de cations minéraux, K et Mg et d'appel de Na.
Il apparait un gonflement cellulaire qui est la conséquence de l'appel des ions dû à l'augmentation de la force ionique intracellulaire.

Et l'accumulation des anions provoquée par l'arrêt du cycle de Krebs d'une part, et par celui de la PO qui libère des phosphates inorganiques de l'autre, entraîne une baisse de pH. Lorsque celui-ci est assez bas, les cathepsines des lysosomes sont activées.

Et leur action protéolytique provoque la lyse de la cellule avec sa traduction morphologique.

Le découplage de la PO et l'arrêt de la synthèse d'ATP expliquent également les lésions des autres parenchymes nobles retrouvéslors des examens anatomo-pathologiques.

Au niveau des reins, l'absence d'ATP outre la perturbation de la perméabilité cellulaire, va inhiber les phénomènes de transport au niveau du tubule rénal (TAGGART ; et MUDGE et TAGGART)

Au niveau des globules rouges, l'absence de synthèse d'ATP va entraîner une hémolyse (BEWERLY et Coll.)

La lésion biochimique initiale au niveau de la PO nous permet également de comprendre l'action du toxique sur le coeur.

Cette action est importante car la défaillance cardio-vasculaire est l'issue la plus fréquente du syndrome d'intoxication aiguë.

Nous avons vu que les gradients de concentration entre secteur extra et intra-cellulaire du Na et du K sont sous la dépendance de l'activité énergétique de la cellule, c'est à dire de sa richesse en ATP.

En l'absence de ce produit les échanges ioniques ne sont plus commandés que par les lois de l'équilibre physique et les phénomènes bio-électriques normaux ne peuvent plus se produire.

L'expérience confirme ces hypothèses (HOFFMAN et GRANEFIELD)

En effet le muscle cardiaque sous l'action du DNP est perturbé. Les rapports entre la repolarisation et l'excitabilité sont faussés. A fortes doses les potentiels d'action sont déprimés et disparaissent alors que des potentiels d'action spontanés peuvent apparaître.

Ceci explique en clinique la survenue du collapsus cardio-vasculaire et l'arrêt terminal par fibrillation ventriculaire.

En conclusion, le découplage de la phosphorylation oxydative et l'arrêt de la synthèse d'ATP nous permet d'expliquer les phénomènes cliniques et anatomo-pathologiques observés lors de l'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC.

VI- TRAITEMENT

Ce traitement peut se diviser en :
- traitement symptomatique ;
- et traitement à visée pathogénique.

Le traitement symptomatique groupe une série de mesures à prendre systématiquement et qui n'ont rien de spécifique.

- En cas d'intoxication aiguë digestive, on peut si le malade est vu précocement faire un lavage d'estomac à l'eau additionnée de :
. bicarbonate de soude à 5 % (TAINTER) ;
. ou de permanganate de potasse à 2 pour mille (HANZLICK).

- En cas d'intoxication par voie cutanée, on peut tenter de laver à l'eau savonneuse les surfaces cutanées en contact avec le produit. Mais il s'agit ici d'accidents professionnels et l'intoxication est mixte le plus souvent : à la fois cutanée et respiratoire et contre celle-ci on ne peut rien.

- De toute façon quelque soit le mode d'absorption :

. On fera une rééquilibration hydro-électrolytique du malade :
. par des boissons abondantes et glacées pour lutter contre la deshydratation due aux sueurs profuses ;
. par des perfusions intra-veineuses de sérum physiologique dont la concentration en électrolytes sera fonction des besoins de l'organisme qu'on appréciera par les ionogrammes.

. On prescrira également :
. des perfusions de sérum glucosé pour compenser la dégradation intense des hydrates de carbone ;

. de l'oxygène pour lutter contre une consommation décuplée ;
. enfin des tonicardiaques car le collapsus cardio-vasculaire est l'issue classique de ces intoxications.

. Enfin on pourra mettre le malade en hibernation.

En effet depuis longtemps TAINTER avait reconnu que, lors des expériences sur l'animal, à des températures de quelques degrés au-dessus de O, la stimulation du métabolisme par le DNP est presque complètement mise en échec.

Le besoin intense d'oxygène se trouve diminué et le patient éprouve un soulagement de tous ses symptômes.

Transportant ces résultats en clinique humaine, on a pu prescrire des bains très froids et très prolongés.

Mais ceux-ci étaient très mal supportés par les malades déjà en équilibre précaire.

Cette thérapeutique a été remise à la mode depuis la découverte de l'hibernation artificielle.

Dans ce but, on injectera au malade du 4560 RP et on glacera les membres.

Mais toutes ces mesures ne sont pas spécifiques ; elles ne font que mettre l'organisme dans les meilleures conditions possibles pour faire face à l'aggression toxique. Elles n'ont aucune action sur le toxique lui-même.

C'est ce but que poursuivent les traitements à visée pathogénique.

De nombreux produits ont été étudiés expérimentalement pour lutter contre l'hyperthermie chez l'animal, puis proposés en clinique humaine.

- La diallylmalonylurée ou Dial a été étudiéepar BREWER Son injection précoce a empêché chez le chat toute augmentation de la température et du métabolisme de base. On peut l'administrer chez l'homme à la dose de 0,30 g.

- La phénylsemicarbazide ou cryogénine a été étudiée par LEILIER et BERUARD.

Son administration précoce au pigeon a montré que l'élévation thermique due au DNP était nettement moins grande que celle de pigeons témoins.

On l'a utiliséechez l'homme à la dose de 1,50 g.

- Le glutathion en injection précoce protège également les pigeons d'expérience (HANDOVSKY, CASIER et SHEPENS).

- Il en est de même pour le venin de vipère (GAUTRELET, HALPERN et CORTEGGIANI).

- DEROBERT a également utilisé les sympatholytiques, le 883 F, la corynanthine avec des fortunes diverses.

Le même auteur a proposé dans les cas désespérés l'emploi de l'action antagoniste du cyanure de potassium.

- On a encore proposé le méthyl-thiouracile sodique en injection intra-veineuse de 10 cm3 d'un soluté de 2,5 %.

- Enfin des expériences avec la Cortisone ont donné des résultats encourageants.

Mais ces multiples produits s'ils ont une action spectaculaire sur l'hyperthermie de l'animal, n'obtiennent pas les mêmes résultats en thérapeutique humaine.

Peut être est-ce dû au fait que lors des expériences le produit étudié est administré très tôt, voire préventivement, ce qui est impossible en pathologie humaine.

Peut être est-ce surtout dû au fait qu'ils tendent essentiellement à juguler l'hyperthermie.

Or, celle-ci n'est qu'un épiphénomène de la lésion initiale, qu'est le découplage de la phosphorylation oxydative.

Nous avons vu que ce découplage inhibait la synthèse de radicaux riches en énergie, c'est à dire d'ATP, indispensable à la vie cellulaire.

Or, comme l'apport exogène d'ATP n'est pas assimilé par la cellule in vivo, on pourrait donc tenter de créer des radicaux riches en énergie par une voie parallèle.

Ce serait celle du catabolisme protidique potentialisé par la cortisone.

VII- PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE DNP ET LE DNOC

Devant le peu de succès de la thérapeutique, on est obligé d'attacher une grande importance à la prophylaxie pour tenter de prévenir les accidents d'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC.

- L'intoxication non professionnelle, résultant d'erreur posologique volontaire ou involontaire, est pratiquement impossible à éviter.

- Par contre, la prévention d'accidents aigus professionnels est plus réalisable. C'est donc sur elle que nous porterons notre attention.

Nous avons déjà vu les caractères propres à l'intoxication professionnelle. Ce sont :

- le mode d'absorption respiratoire et surtout cutané ;
- l'action aggravante de la chaleur ;
- l'existence d'une phase prémonitoire fréquente.

L'action sur chacun de ces éléments constitue autant de moyens de lutte contre l'intoxication aiguë.

Tout d'abord dans le cadre de la prévention des accidents dus à l'absorption, on peut lutter contre :

- l'absorption respiratoire :

. lors de la fabrication, par l'aération des ateliers et le port de masque (ROBERT) ;

. lors de la manipulation professionnelle, qui est surtout le fait du DNOC, par la mécanisation du système d'arrosage, par l'emploi de pompes (BATCHELOR, WALKER et ELLIOT) et le port de masque.

- On peut également lutter contre l'absorption cutanée :

. dans tous les cas par le port de vêtements protecteurs :
- de drap, dans les poudreries pour le DNP (ROBERT) ;
- de capuchon, de pélerine imperméable, de voiles de nylon et de gants imperméables pour le DNOC lors de l'arrosage (WOLFE, WALKER, ELLIOT et DURHAM) et de la manipulation du produit ;
- par la décontamination régulière : des vêtements et des appareils
- enfin par des facilités de lavage et de toilette pour les ouvriers.

D'autre part, l'action nettement aggravante de la chaleur peut être évitée :

- dans les ateliers de fabrication par la climatisation ;
- lors de l'arrosage, par l'emploi exclusif du produit pendant l'hiver.

Les travaux de WASSERMAN et coll. ont mis l'accent sur l'intérêt de l'emploi hivernal du DNOC.

Ces travaux portent sur la surveillance de 163 sujets lors d'une campagne d'arrosage d'hiver.

Aucun accident n'a été observé malgré des taux sanguins de 0 à 170 microg/cm3 avec une valeur moyenne de 48 $\pm$ 17 microg/cm3.

Cette valeur est très au-dessus cependant de la dose de tolérance maximum qui est pour BIDSTRUP de 20 microgrammes par centimètre cube de sang.

Enfin il faut tirer tout son parti de l'existence d'une phase prémonitoire de grande valeur prophylactique.

- Nous avons vu qu'elle associe : coloration jaune de la sclérotique ; asthénie ; insomnie ; sudation ; soif ; perte de poids.

- Le danger est de considérer ces signes comme banaux et de les attribuer à la chaleur et aux conditions pénibles de travail.

- Il faut donc les rechercher lors des examens de surveillance et les confronter avec les résultats des examens biologiques; non pas les réactions de DERRIEN ou de MAYER qui ne sont pas absolues mais avec le dosage sanguin du toxique.

- L'association de ces symptomes prémonitoires et d'un taux sanguin trop élevé doit faire éloigner l'ouvrier du toxique. Connaissant l'effet cumulatif et la lenteur d'élimination du produit, cet éloignement sera au moins de 6 semaines.

L'observation stricte de ces mesures doit faire disparaître les accidents professionnels d'intoxication aiguë par le DNP et le DNOC. Néanmoins ils peuvent encore survenir et il s'agit alors le plus souvent :

- de négligence ou d'imprudence, tel l'enlèvement des vêtements protecteurs du fait de la chaleur ;
- ou de fausses manoeuvres.

De toute façon les accidents aigus d'intoxication restent dans le cadre des maladies professionnelles.

En effet, le 14ème tableau annexé au décret du 31-XII-46, modifié par le décret du 13-IX-55 donne droit à réparation pour les intoxications professionnelles provoquées par le DNP. Le délai de prise en charge est de 30 jours.

D'autre part, le 13ème tableau applicable aux professions agricoles (décret du 17-VI-55) vise non seulement les intoxications par le DNP mais également celles provoquées par le DNOC et les autres dérivés de la série phénolique. Le délai de responsabilité est de 30 jours.

Ces mesures constituent le recours ultime en cas d'accidents aigus mais il est à déplorer que l'une et l'autre n'acceptent comme moyen de diagnostic indispensable que la réaction

de DERRIEN. Or, nous avons vu son peu de valeur, surtout dans le cadre du dépistage.

Il faudrait donc se baser non sur la réaction de DERRIEN non plus que sur celle de MAYER, mais sur les dosages sanguins réguliers qui seuls sont constamment parallèles aux troubles.

VIII- C O N C L U S I O N S

Le 1-2-4 Dinitrophénol et le 3-5 Dinitro-ortho-cresol sont des hydrocarbures aromatiques dinitrés.

Ils ont en commun :
- des propriétés stimulantes sur le métabolisme ;
- et une grande toxicité.

Le DNP est surtout utilisé comme amaigrissant et dans la fabrication des explosifs.

Le DNOC, le plus utilisé actuellement, sert comme insecticide et comme herbicide.

L'intoxication aiguë par ces 2 corps, réalise un syndrome bien défini mais qui peut présenter quelques variantes, dues semble-t-il, au mode d'absorption.

Si bien que nous avons distingué :

- l'intoxication aiguë non professionnelle où l'absorption est digestive, dans un but thérapeutique ou de suicide ;
- l'intoxication professionnelle où l'absorption est respiratoire et surtout cutanée chez les ouvriers fabricant ou manipulant ces produits dans un but professionnel.

L'étude expérimentale montre que :

- la dose mortelle varie selon :

. le produit, en effet le DNOC est plus toxique que le DNP ;
. le terrain ;
. l'espèce.

De toute façon, il se développe constamment un grand syndrome stéréotypé associant :

. hyperthermie avec deshydratation ;
. polypnée ;
. tachycardie ;
. en même temps que la consommation d'oxygène s'amplifie ;
. et que se majore le métabolisme de base.

La mort survient rapidement par collapsus cardio-vasculaire et arrêt cardiaque ou oedème cérébral.

Les lésions anatomo-pathologiques sont également stéréotypées, et on remarque une réplétion sanguine importante des organes parenchymateux, avec nécrose du foie et des reins et hémolyse du sang.

- Les doses non mortelles :

. nous confirment la toxicité permanente de ces produits ;
. nous montrent que leur action est directe au niveau des cellules où ils augmentent la combustion des graisses et des glucides et de ce fait entraînent une augmentation du métabolisme de base ;
. nous permettent enfin de noter l'action cumulative du toxique et sa lenteur d'élimination.

Les observations d'intoxications aiguës chez l'homme :

- réalisent un grand syndrome pur, stéréotypé, superposable à celui provoqué chez l'animal, en cas d'intoxication non professionnelle ;

- mais auquel s'ajoutent quelques variantes en cas d'intoxication professionnelle :
. majoration des signes cutanés ;
. caractère aggravant de la chaleur ;
. existence d'une phase prémonitoire ;
sur lesquelles il est bon d'insister dans un but prophylactique.

La pathogénie de ces troubles peut s'expliquer si on considère que la lésion initiale porte sur la Phosphorylation oxydative dont elle réalise un découplage.

Ce qui a pour effet d'inhiber la production d'ATP.

Dès lors le potentiel énergétique de la cellule chute.

Ce qui explique les lésions de nécrose des parenchymes nobles, et la défaillance cardiaque.

Le traitement de l'intoxication aiguë ne peut, actuellement, être que symptomatique. Il est décevant.

Ce qui majore l'intérêt de la prophylaxie.

Celle-ci ne peut porter véritablement que sur l'intoxication professionnelle.

En se basant sur l'étude des caractères particuliers de celle-ci, il faudra :

- protéger les ouvriers du contact du toxique ;
- ne l'utiliser, en agriculture, que l'hiver ;
- tirer toute sa valeur de la phase prémonitoire, par des examens de surveillance réguliers, dont les résultats seront comparés au taux sanguin du produit.

En effet, c'est le seul examen de laboratoire qui varie parallèlement à la clinique.

Nous terminerons en signalant que les accidents aigus entrent dans le cadre des maladies professionnelles.

Mais nous déplorerons que seule la réaction de DERRIEN soit la condition diagnostique indispensable, car elle n'est pas fidèle et il vaudrait mieux lui substituer l'appréciation du taux sanguin du toxique.

VU : LE DOYEN	VU : LE PRESIDENT	VU : LE RECTEUR
L. BINET	R. PIEDELIEVRE	ROCHE

IX- BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON HH. REED AC. et EMERSON CA - Toxicity of DNP.
JAMA I933, IOI, I053-I055

BATCHELOR GS. WALKER KC. ELLIOT JW. -
Arch. Of Ind. Health. I956, 13, 593-596.

BEWERLY W. GABRIO, CLEMENT A., FINCH and FRANCK M. HUENNEKENS. -
Erythrocyte préservation : a topic in molecular biochemistry.
J. Of Hematol. I956, 11, I03-I12.

BIDSTRUP PL. and PAYNE DJH. - L'intoxication par le DNOC.
Relation de 8 cas mortels en Grande-Bretagne.
Brit. Med. J. I95I, 4722, 16-19 (Bibliog.)

BREWER G. - The influence of diallylmalonyluréa upon the métabolic reponse of the cat to DNP.
J. Of. Pharmacol. and Expériment. Thérap. I936, 58, I35-I40.

CAHN T. et HOUGET J. - Le métabolisme des glucides, des lipides, et des protides au cours de l'hyperthermie.
C.R. Soc. de Biol. I933, CXIII.

CROSS RJ., TAGGART JV., COVO GA. and GREEN DE. - Studies in the cyclophorase system VI.
The coupling of oxydation and phosphorylation.
J. Biol. Chem. I949, I77, 655-677.

CUTTING WC., MEHRTENS and TAINTER ML. - Actions and uses of DNP promising métabolic application.
J.A.M.A. 1933, IOI, n°3

CUTTING WC. and TAINTER ML. - Action of DNP.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. I932, 29, I268-I272.

CUTTING WC. and TAINTER ML. - Metabolic action of DNP.
J.A.M.A. I933, IOI, 2099-2IOI.

DAWKINS MJR., JUDAH JD., and REES KR. - Factors influencing the survival of liver cells during autolysis.
J. Path. Bact. I959, 77, 257-275.

DEROBERT L., DESCLAUX P., HADENGUE A. et LE BRETON -
La Presse Med. I948, 45, 544.

DEROBERT L., DESCLAUX P., HADENGUE A. et LE BRETON - Intoxication par le DNP. Action de la cortisone.
Med. Leg. I952, XXXII., n°4 245-249.

DERRIEN Y. -
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux. I9I7, n°3

GALLAGHER CH., JUDAH JD. and REES KR. - Enzyme changes during liver autolysis.
J. Path. Bact. I956, 72, 247-256.

GENSOLLEN J. - Contribution à l'étude de certaines intoxication chez les ouvriers des poudreries.
Etude chimique et médicolégale.
Thèse de Bordeaux. I93I.

GREEN DE., LOOMIS WF. and AUERBACH WH. - Studies on the cyclophorase system I.
The complète oxydation of pyruvic acide to carbon dioxide and water.
J. Biol. Chem. I958, 172, 389-403.

GUERBET M. - Etude sur l'action du DNP 124 (thermol), caractères analytiques du DNP et ses dérivés. Application à la recherche de ces corps dans les urines, les organes, le sang.
Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol. 1932, VIII, 92-116

GUERBET M. et MAYER A. - Etude sur l'action du DNP 124 (thermol), présence du DNP 124 et de ses dérivés dans les organes et les liquides de l'organisme au cours de l'intoxication. Elimination par les urines.
Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol. I932, VIII, 117-125.

HANDOWSKY H., CASIER H., SCHEPENS - Le mécanisme de l'action hypermétabolisante des dinitro-dérivés. Etude de l'acetaldéhyde, de la dioxyacétone et du glutathion comme antidote.
Arch. de Pharmacodynamie et de Thérapie. I935, I, Rasc. III et IV.

HARVEY DG., BIDSTRUP PL. and BONNEL JAL. - L'intoxication par le DNOC. Quelques observations sur l'action du DNOC administré per os à des volontaires humains.
Brit. Med. J. I95I, 4722. 13-16 (bibliog.)

HOFFMAN BF et GRANEFIELD PF. -
Electrophysiology of the Heart
Mc. Graw-Hill Book Company Inc New-York 1960

JONNARD R. - Lésions chroniques produites par l'alpha DNP.
Ann. de Med. Leg. I935, 15, 181-190.

JUDAH JD. and CHRISTIE GS. - Mechanism of action of carbon tetrachloride on liver cells.
Proc. Soc. Roy. London SB. 1954, 142, 241-257.

LEULIER A. et BERUARD G. - Antagonisme de la cryogénine et du DNP 124.
L'avenir Médical. I936, n°2, 40-45.

LOWY R. - Effet des hormones sur le métabolisme glucidique.
Concours Médical, 1961, 3699-3706.

MAC BRYDE CM. et TAUSSING BL. - Functional changes in liver, heart and muscle and loss of dextros tolérance resulting from DNP.
J.A.M.A. I935, 105, 13-18.

MAGNE H., MAYER A., et PLANTEFOL L. - Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le DNP 124.
Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol. I932, VIII, 1 à 50.

MAGNE H., MAYER A. et PLANTEFOL L. - Etude sur l'action du DNP 124 (thermol). Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le DNP 124 sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves de glucides.
Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol. I932, VIII, 5I-70.

MAGNE H., MAYER A. et PLANTEFOL L. - Etude sur l'action du DNP 124 (thermol). Actions pharmacologiques des différents phénols nitrés. Comparaison de l'intoxication par le DNP 124 avec celles que provoquent les autres phénols nitrés.
Ann. de Physiol. et de physicochimie Biol. I932, VIII, 157-175.

MASSERMAN JH. et GOLDSMITH H. - DNP its therapeutic and toxic action in certain type of psychobiologic underactivity.
J.A.M.A. 1934, 102, 523-530.

MAYER A. - Action pharmacologique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires, le DNP 124.
Ann. de Physiol. et de physicochimie. Biol. 1932, VIII, 151-169.

MAYER A. et VLES F. - Etudes sur l'action pharmacologique du DNP 124 et des phénols nitrés. Action des phénols nitrés sur l'hémoglobine.
Ann. de Physiol. et de physicochimie Biol. I932, VIII, 170-176.

MUDGE GH. and TAGGART JV. - Effect of 24 DNP on rénal transport mechaniem in dog.
Am. J. Physiol. 1950, 161, 173-180.

PARKER VH., BARNES JM., and DENZ FA. -
Brit. J. Of Ind. Med. I95I, 8, 226-232.

PERKINS RC. - A study of munitions intoxications in France.
Publ. Health Rep. I9I9, 34, 2335-2342.

POLLARD AB. and FILBEE JF. - Guérison d'une intoxication par le DNOC. -
Lancet, 1951, 261, n° 6684, 618-619.

POOLE FE. and HAINING RB. - Sudden death from DNP poisonning.
J.A.M.A. 1934, 102, 1141-1146.

ROBERT E. - Les accidents toxiques au cours de la fabrication des poudres et explosifs. Conditions de travail des ouvriers employés à cette fabrication en regard de la loi sur les accidents et de la loi sur les pensions.
J. de Med. de Bordeaux. I935, 10-17 n°1

SIMKINS S. - DNP and dessicated thyroid in the treatment of obesity : A comprehensive clinical and laboratory study.
J.A.M.A. 1937, 108, 2110-2118.
J.A.M.A. 1937, 108, 2193-2199.

TAGGART JV. - Seminars in renal physiology tubular transport mechanism.
J.A.M.A. 1950, 9, 678-690.

TAINTER ML. - Low oxygen tensions and température on actions and toxicity of DNP.
J. Pharmacol. and Exper. Thérap. 1934, 5I, 45-5I.

TAINTER ML. - Treatment of acute DNP poisoning;
J.A.M.A. 104, 1071-1080.

TAINTER ML. and CUTTING WC. - Miscellaneous actions of DNP.
J. Pharmacol. and Exper. Thérap. 1933, 49, 187-192.

TAINTER ML., STOCKTON AB. and CUTTING WC. - DNP in the treatment of obésity : final report.
J.A.M.A. 105, 332-337.

TAINTER ML. and WOOD DA. - A case of fatal dinitrol poisoning.
J.A.M.A. 1934, 102, 1147-1151.

THOMSON WO., THOMPSON PK. and TAYLOR - The pharmacology of the thyroid in man.
J.A.M.A. 1935, 104, 972-976.

VAN LUIJT PA. - Quelques intoxications par le DNOC.
Arch. Mal. Prof. 1947, 8, n°3 262-264.

WASSERMAN M., BUGEAG G., ILIESCU S., DAMATIRCA F. -
Igiena 1956, 4, 90-91.

WASSERMAN M., MIHAIL G., ILIESCU S., VANCEA G. SAVA G. et IOSUBAS S. -
Condition de travail et état de santé des désinfecteurs agricoles manipulant le DNOC pendant l'hiver.
Concours médical. Colloque de toxicologie agricole. 1959, 32-37

WOLFE HR., WALKER KC, ELLIOT JW., DURHAM WF. -
Bull. World Health Org. 1959, 20, 1-14.